

<https://helda.helsinki.fi>

Immunterapi vid cancer - ett tillväxtområde

Havunen, Riikka

2019

Havunen , R , Heiniö , C & Hemminki , A 2019 , ' Immunterapi vid cancer - ett tillväxtområde ' , Finska Läkaresällskapets Handlingar , vol. 179 , nr. 2 , s. 23-27 . < https://www.fl.s.fi/Site/Data/884/Files/2019/Handlingar219_6.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/318174>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Immunterapi vid cancer – ett tillväxtområde

RIIKKA HAVUNEN, CAMILLA HEINIÖ OCH AKSELI HEMMINKI

Immunterapier vid cancer omfattar olika metoder som alla har som mål att inducera immunologiska reaktioner mot tumörer eller förhindra tumörinducerad immunsuppression. För närvarande verkar kontrollpunktshämmande antikroppar, såsom anti-PD-1 och anti-CTLA-4, vara det mest effektiva och lockande sättet att hindra immunsuppression. Dessa antikroppar hindrar aktiveringen av vissa T-cellsreceptorer som i normala fall leder till inaktivering av T-celler. James P. Allison och Tasuku Honjo, som upptäckte dessa kontrollpunkter, fick nobelpriset i medicin 2018. Tyvärr är kontrollpunktshämmarna i vissa fall till ingen nytta, eftersom patienten inte har funktionella antitumör-T-celler som kan skyddas från att hämmas. I dessa fall kan adoptiva T-cellsbehandlingar vara användbara. Nyligen har onkolytiska virus visats vara mycket effektiva, inte bara för att inducera immunologiska effekter utan också för att förstärka effekten av andra immunterapeutiska substanser. De prekliniska resultaten har varit ytterst imponerande.

SKRIBENTERNA

Riikka Havunen, FD, studerade onkolytiska adenovirus och adoptiva T-cellsbehandlingar som en del av sitt doktorsarbete vid Helsingfors universitet. Hon arbetar nu vid TILT Biotherapeutics, ett avknoppningsföretag från Helsingfors universitet, där hon för prekliniska fynd till kliniska prövningar.

Camilla Heiniö, FK, har en bakgrund i molekylär virologi. För närvarande studerar hon onkolytiska adenovirus för en filosofie doktorsexamen vid Helsingfors universitet. Hennes forskning inriktar sig på att förstå de molekylära mekanismerna bakom postinfektös signalering inducerad av adenovirus och dess effekter på en tumörs mikromiljö.

Akseli Hemminki, MD, FD, är professor i onkologi vid Helsingfors universitet. Han har arbetat med onkolytisk immunterapi och adenovirus i tjugo år och har publicerat cirka 290 referentgranskade artiklar. Han har satt upp och genomfört fyra kliniska prövningar med onkolytiska virus (tre i USA, en i Finland) och har dessutom medverkat i ett dussin andra onkologiska prövningar från fas I till fas III. Vidare har han startat två bioteknikföretag och lämnat in elva patentansökningar. Han är verkställande direktör för TILT Biotherapeutics, biträdande avdelningschef vid HUS Cancercentrum och specialistläkare i onkologi och strålbehandling vid Docrates Cancersjukhus.

En kort historik över immunterapier

Konventionella cancerbehandlingar, såsom kirurgi, kemoterapi och strålbehandling, är fortfarande förstahandsalternativ för de flesta cancerpatienter, och behandlingarna är ofta effektiva mot lokala tumörer. Immunterapierna är dock ett växande område och de utgör ett nytt behandlingsalternativ som kan användas vid sidan om, i stället för eller efter traditionella behandlingar (1). Trots att det finns fallbeskrivningar som går 4500 år tillbaka i tiden brukar immunbehandlingens rötter vanligen spåras till senare delen av 1800-talet, när cancerpatienter fick experimentella mikrobiologiska behandlingar. William Coley lade märke till fall där cancerpatienter hade botats efter en genomgången infektion, och han började sedan behandla patienter med en blandning av inaktiverade bakterier, så kallade "Coleys toxiner". Vi vet nu att det inte var så långsökt, eftersom en av de aktiva beståndsdelarna i blandningen verkar ha varit cytokinen tumörnekrosfaktor (TNF)-alfa. Rekombinant TNF-alfa godkändes 1998 att användas kliniskt för regional behandling av sarkom och melanom med perfusion av en isolerad extremitet.

På 1970-talet användes det mykobakteriebaserade tuberkulosvaccinet bacillus Calmette-Guérin med framgång för att behandla ytlig cancer i urinblåsan. Behandlingen anses nu vara god medicinsk praxis, och verkningsme-

kanismen grundar sig på immunreaktioner, såsom utsöndring av immunstimulerande cytokiner och kemokiner från tumören (2). När kunskapen om immunsystemets roll för utveckling och utplåning av tumörer ökade efter decennier av experimentella behandlingar, började forskarna närmare undersöka de enskilda komponenternas inverkan på tumörregressionen.

Immunstimulerande mediatorer, cytokiner, studerades på bred front i kliniska prövningar under 1980- och 1990-talen. Förutom TNF-alfa som godkändes 1998, godkände Food and Drug Administration (FDA) i USA också interferon (IFN) alfa för behandling av hårcellsleukemi 1986, och interleukin 2 (IL-2) för metastatiskt njurcellskarcinom 1992 och senare för melanom. Problemet med alla rekombinanta cytokiner är balansgången mellan effekt och toxicitet: systemisk behandling med medlen kan ge rikligt med biverkningar. För att minska toxiciteten och öka effekten undersöker nutida prövningar ofta rekombinanta cytokiner tillsammans med andra immunterapier, kemoterapi eller strålbehandling (3).

Moderna immunterapier

I dag omfattar konceptet immunterapi ett antal behandlingsapproacher, allt från adoptiva cellterapier till antikroppar, cytokiner och onkolytiska virus. För de framväxande immunterapierna var 2010-talet ett gyllene decennium. Behandlingar såsom Sipuleucel-T (en metod för att programmera patientens dendritceller till att bekämpa prostatacancer) och monoklonala antikroppar mot kontrollpunkt-receptorerna CTLA-4 och PD-1 godkändes för kliniskt bruk. Det första onkolytiska viruset för cancerbehandling, herpes simplex-viruset talimogen-laherparepvek (T-Vec), godkändes också i USA och Europa i slutet av 2015. Till dags dato har 26 immunterapier godkänts; den senaste är chimära antigenreceptor-T-celler (CAR-T) som angriper CD19 hos patienter med akut lymfoblastisk B-cellsleukemi och godkändes 2017 (4).

T-cellsterapier

CAR-T är en form av T-cellsterapi där perifera T-celler extraheras från patienten, modifieras och förökas i laboratoriet och infunderas tillbaka till patienten för att angripa tumören. Färdigproducerad CAR-T är också under utveckling som ett säkrare, mer tillförlitligt och kostnadseffektivt alternativ till autolog

CAR-T (5). CAR-T känner igen antigener som uttrycks direkt på cancercellens yta. Förutom tumörspecifika proteiner kan CAR-T känna igen kolhydrater och glykolipider, vilket ger ett mer flexibelt målurval (6). CAR-T har således samma karaktäristika som monoklonala antikroppar i kombination med T-celler som kan replikeras. Imponerande responsfrekvenser (upp till 90 procent) har uppnåtts för CAR-T-terapi, särskilt vid hematologiska maligniteter, och de första produkterna som inriktar sig på CD19, tisagenlecleucel och axikabtagenciloleucel, godkändes 2017 för patienter med B-cellslymfom.

CAR-T som angriper B-cellsantigenet CD19 har påvisad effekt vid olika slags leukemier, såsom akut lymfoblastisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi och non-Hodgkins lymfom. Behandling av solida tumörer är dock en större utmaning, eftersom markörerna på cellernas ytor är mer heterogena och tumörernas mikromiljö är mer komplex. För att förbättra effekten av CAR-T kunde cellerna ges tillsammans med exempelvis kontrollpunktshämmande antikroppar, onkolytiska virus eller cytokiner.

En vanlig biverkning som påträffas med CAR-T-behandling av hematologisk cancer är cytokinstorm. Till symtomen hör feber, utslag och illamående, vid sidan av mer allvarliga kardiovaskulära och neurologiska biverkningar (7). Symtomen kan i viss mån kontrolleras med kortikosteroider och tocilizumab, en antikropp mot IL-6-receptorn. Dessutom kan så kallad off-target-toxicitet och on-target off-tumor-toxicitet orsaka biverkningar.

Ett annat sätt att modifiera T-celler till att angripa cancer är att konstruera T-cellsreceptorer (TCR) för att känna igen tumörassocierade antigener som det humana leukocytantigenkomplexet (HLA) presenterar på maligna celler. Retrovirala eller lentivirala vektorer möjliggör genmanipulation och skräddarsydd behandling (8). Modifierade T-celler bibehåller sin naturliga förmåga att verka och proliferera, och när de stöter på sitt naturliga antigen reagerar de med att utsöndra cytokiner och attackera målcellerna.

Melanom, som har en hög mutationsfrekvens och väl karaktäriserade tumörassocierade antigener, är ett av de populäraste föremålen för TCR-behandling. Den första fas I-prövningen mot melanomantigenet MART-1 publicerades 2006 och resulterade i behandlingssvar hos 13 procent (2 av 15) av patienterna (9). En annan prövning inriktad på MART-1 avslutades med en verkkningsgrad

på 20 procent, men också med on-target off-tumor-toxicitet, såsom uveit och hörselbortfall (10). De överförda cellerna kan leva kvar i patienten i mer än en månad och upp till ett år, om patienten får förbehandling med lymfocyt-reducerande kemoterapi och efterbehandling med IL-2. TCR-modifierade T-celler överlever i allmänhet bättre än CART.

En tredje typ av T-cellsbehandlingar är behandling med tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL), där T-celler extraheras direkt från patientens tumör. Cellerna har sålunda en naturlig förmåga att känna igen tumören, och kan användas som sådana efter rengöring och förökning. Tidigare verkade det vara problematiskt att odla TIL från extrakt med framgång, men i dag går det att extrahera celler från nästan alla biopsier, åtminstone vid melanom.

Trots att dussintals prövningar har genomförts är TIL-behandling fortfarande i viss mån experimentell, eftersom TIL är mer en behandling än ett läkemedel. Trots det genomför en del kliniker runt om i världen behandlingarna rutinmässigt. Metoden har studerats särskilt hos melanompatienter, där tumörerna är lättåtkomliga för att samla material för odling av TIL. Förutom melanom har prövningar med TIL gjorts vid hepatocellulärt karcinom, icke-småcelligt lungkarcinom, äggstockscancer och njurcellskarcinom. Den första kliniska prövningen av TIL, som gjordes av Rosenberg och medarbetare från slutet av 1980-talet fram till början av 1990-talet, rapporterade en övergripande objektiv responsfrekvens på 34 procent, vilket omfattade patienter med fullständig respons och patienter vars tumörer krympte med mer än 50 procent (11). Kliniska prövningar vid metastatiskt melanom med olika protokoll för för- och efterbehandling har senare visat responsfrekvenser på upp till 72 procent. Dessutom verkar de patienter som fått fullständigt behandlingssvar ha långtidsnytta av behandlingen eftersom upp till 93 procent av dem är vid liv fem år efter behandlingen (12). Vid andra indikationer än melanom ger TIL-behandling förlängd överlevnadstid men fullständiga behandlingssvar är sällsynta.

Det största hinder som måste övervinnas för att TIL-behandlingen ska vara effektiv är att celltransplantatet tränger dåligt in i tumören. För att öka effekten omfattar TIL-behandlingsprotokoll vanligen lymfocyt-reducerande förbehandling med kemoterapeutika, såsom cyklofosamid och fludarabin, för att tömma patientens kropp på endogena T-celler.

Förbehandling med IL-2 i hög dos förbättrar överlevnaden för celltransplantatet men båda dessa behandlingar är toxiska för patienterna. Själva TIL-behandlingen verkar däremot vara riskfri med milda biverkningar (13).

Kontrollpunktshämning

T-celler spelar en nyckelroll för att sätta i gång förstörelsen av maligna eller onormala celler i kroppen. De måste därför vara strikt reglerade för att hindra att de anfaller normala vävnader. Därför uttrycker cytotoxiska T-celler (som uttrycker cellmarkören CD8) receptorer med säkerhetskoppling – kontrollpunktshämmare – som hämmar cellens aktivitet och förökning. Cancerceller kan däremot använda dessa receptorer för att undgå den immunologiska övervakningen. De två mest undersökta kontrollpunktshämmarna är PD-1 och CTLA-4. Blockerande antikroppar riktade mot dessa receptorer godkändes först för behandling av melanom och senare för andra indikationer, exempelvis icke-småcellig lungcancer, epitelcellskarcinom i huvud- och nackområdet, njurcellskarcinom och Hodgkins lymfom.

Antigenpresenterande celler, bland dem cancerceller, kan blockera T-celler via PD-1 genom att uttrycka sina ligander PD-L1 eller PD-L2. Förhöjt uttryck av liganderna har upptäckts vid ett brett spektrum av olika cancertyper och har ofta samband med dålig prognos. I motsats till PD-1 aktiveras CTLA-4 vanligen av andra antigenpresenterande celler än cancerceller. Om CTLA-4 blockeras av en antikropp kommer cellen att aktiveras när den påträffar en antigenpresenterande cell. Andra kontrollpunktshämmande antikroppar som undersöks kliniskt, såsom anti-TIM-3 och anti-LAG-3, fungerar på liknande sätt. Vid sidan av kontrollpunktshämmarna är kontrollpunktsaktiverare som är inriktade på OX40, ICOS, GITR, 4-1BB och CD40 under utveckling för att stimulera cytotoxiska immunreaktioner (14).

Onkolytiska virus

Onkolytiska virus replikeras selektivt enbart i cancerceller. Den lytiska effekten är självförstärkande vid tumören, medan normala celler inte påverkas. Genetisk modifiering gör det möjligt för onkolytiska virus att utnyttja maligna cellers onormala funktioner, men vissa virus har denna egenskap naturligt. Till de naturligt onkolytiska virusen hör parvovirus, myxomvirus, Newcastle disease-virus, reovirus, Seneca valley-virus och coxsackievirus.

Mässlingsvirus, poliovirus, vacciniavirus, herpes simplex-virus, vesikulärt stomatitvirus och adenovirus kan också göras cancerselektiva med genmanipulation (15).

För närvarande genomgår 69 onkolytiska virus kliniska prövningar och 95 är i det prekliniska stadiet (4). Till de första onkolytiska virusen som har fått myndighetsgodkännande hör echoviruset R169 (godkänt i Lettland och vissa andra länder sedan 2004) och adenoviruset H101 (Oncorine) som godkändes i Kina 2005. En klinisk prövning i fas III med en kombination av H101 och kemoterapi har visat en responsfrekvens på 79 procent, vilket är 39 procentenheter bättre än enbart kemoterapi (16). T-Vec som kodar för GM-CSF (talimogen-laherparepvek från Amgen) godkändes i USA och Europa tio år efter H101. T-Vec ger en objektiv responsfrekvens på 26,4 procent, vilket innefattar patienter med fullständig respons (10,8 procent) och partiell respons (15,6 procent) (17). Till andra virus som genomgår fas III-prövningar hör flera adeno-, herpes-, vaccinia- och reovirus.

Onkolytiska virus verkar både genom direkt lysis av cancerceller och genom immunologiska reaktioner. Virusinducerad immunogen celledöd stimulerar molekyllära mönsterreceptorer i tumörens mikromiljö som är associerade med patogener och fara, vilket hjälper immunsystemet att känna igen de infekterade cancercellerna och varsebli fara. Dessutom förstärker infektionen utsöndringen av tumörassocierade antigener, nya cancerantigener (neoantigener) och epitopspridning, vilket också möjliggör immunreaktioner mot icke-infekterade celler.

Modifikationer för selektiv replikering riktar in replikeringen och den immunologiska effekten mot tumörer, men tillsats av en transgen, såsom ett cykokin, förstärker effekten. Eftersom en hög dos av rekombinanta cytokiner ofta orsakar allvarliga biverkningar, har leverans med en vektor blivit intressant också ur säkerhetsperspektiv. Onkolytiska virus är ett fascinerande alternativ för leverans av transgener, eftersom de möjliggör transgenuttryck vid tumörställen med minskade systemiska biverkningar.

De största problemen med virusvektorer är förknippade med existerande eller nybildade antiviruser antikroppar, att tumören inte är tillgänglig på grund av att den har dåliga eller felfunktionerande blodkärl och att virus sprids till oönskade organ (15). Inne i tumören kan hypoxi begränsa virusreplikeringen, och en tät matrix kan hindra virus att spridas. Dessutom

kan existerande neutraliserande antikroppar och cirkulerande komplementreglerande proteiner hindra att virus levereras till eller fortlever i en tumör. Antivirala immunsvår, också redan existerande, kan dock också förstärka immuniteten mot tumören (18).

Att göra kalla tumörer heta

Eftersom varje enskild tumör är unik och hela tiden utvecklas enligt darwinistiskt urval, är cancer en extra svår sjukdom att bemästra med bara en infallsvinkel på behandlingen. Immunbehandlingar utgör ett fascinerande alternativ, eftersom de inte bara har själva tumören som mål utan också stimulerar patientens kropp att kämpa mot sjukdomen. De för närvarande godkända immunbehandlingarna, såsom kontrollpunktshämmare och CAR-T-celler, är dock främst effektiva mot hematologiska cancertyper och immunologiskt aktiva melanom med stor mutationsbörda. Solida tumörer har ofta en immunosuppressiv mikromiljö och är till sin natur heterogena, vilket gör dem svårbehandlade. Immunbehandlingarna har som mål att motverka den immunosuppressiva mikromiljön genom att antingen lätta på immunsystemets broms (kontrollpunktsantikroppar) eller trycka på gasen (onkolytiska virus). Det optimala vore att göra båda samtidigt för att nå det bästa resultatet.

För närvarande ses långvariga fullständiga behandlingssvar på kontrollpunktsimmunbehandlingar hos en minoritet av de patienter som har immunologiskt heta tumörer. Det som mest utmärker en het tumör är höggradig infiltration av T-celler. Vanligen korrelerar infiltrationen med hög mutationsbörda och uttryck av PD-L1. PD-L1 är en ligand för PD-1, en receptor på T-celler som när den aktiveras leder till inaktivering av T-cellen. Onkolytiska virus har visats kunna åstadkomma förändringar i tumörens mikromiljö som gör kalla tumörer heta. Det har särskilt visats att solida tumörer kan behandlas kurativt med T-celler och kontrollpunktshämmare, virus beväpnas med immunstimulerande cytokiner. (19–21). Mekanismen bakom synergien ligger i virusets förmåga att väcka immunsystemet och attrahera T-celler, antingen endogena eller införda, till tumören. De uttryckta cytokinerna förstärker ytterligare effekten och hjälper T-cellerna att leva kvar och förökas. Om de kombineras med kontrollpunktshämmande antikroppar skyddas de infiltrerade T-cellerna ytterligare från tumörens immunosuppressiva verkan.

Framtidsutsikter

Ämnesområdet immunterapi växer hela tiden. Forskningen letar efter nya immunkontrollpunkter och de bästa sätten att blockera eller aktivera dem studeras. Adoptiva cellbehandlingar utvecklas också, och en del färskastudier koncentrerar sig på en annan cytotoxisk celltyp än T-cellerna, nämligen de naturliga mördarcellerna (NK). I likhet med T-celler kan NK-celler användas som sådana eller efter genmanipulation. För närvarande håller CAR-NK-celler på att utvecklas för att göra behandlingen mer målinriktad, och den approachen studeras nu i fem oberoende prövningar. Vad beträffar onkolytiska virus gör genmanipulation det möjligt att beväpna virusen med nästan vilken som helst terapeutisk transgen, såsom bispecifika T-cellsstimulerande antikroppar, cytokiner eller andra immunstimulerare. De bästa behandlingssvaren kommer dock troligen att nås när man har rätt ut de bästa synergistiska kombinationerna. Immunterapin håller på att omvandla hela onkologin, eftersom den kan åstadkomma långvariga behandlingssvar eller rentav bota patienter med metastatiska solida tumörer, någonting som är mycket sällsynt vid andra behandlingsmetoder.

Riikka Havunen

riikka.havunen@helsinki.fi

Camilla Heiniö

camilla.heinio@helsinki.fi

Akseli Hemminki

akseli.hemminki@helsinki.fi

Bindningar: A.H. äger aktier i Targovax ASA och TILT Biotherapeutics Ltd., där han också är anställd. R.H. är anställd vid TILT Biotherapeutics Ltd.

Referenser

- Havunen R. Enhancing Adoptive Cell Therapy of Solid Tumours with Armed Oncolytic Adenoviruses. 2018.
- Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. *Nat Rev Urol*. 2014 Mar;11(3):153-162.
- Floros T, Tarhini AA. Anticancer Cytokines: Biology and Clinical Effects of Interferon-alpha2, Interleukin (IL)-2, IL-15, IL-21, and IL-12. *Semin Oncol*. 2015 Aug;42(4):539-548.
- Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol*. 2017 Dec 7.
- Graham C, Jozwik A, Pepper A, Benjamin R. Allogeneic CAR-T Cells: More than Ease of Access? *Cells*. 2018 Oct 1;7(10):10.3390/cells7100155.
- Dotti G, Gottschalk S, Savoldo B, Brenner MK. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells. *Immunol Rev*. 2014 Jan;257(1):107-126.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016 Jun 30;127(26):3321-30.
- Lagisetty KH, Morgan RA. Cancer therapy with genetically-modified T cells for the treatment of melanoma. *J Gene Med*. 2012 Jun;14(6):400-404.
- Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006 Oct 6;314(5796):126-129.
- Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, Cassard L, et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009 Jul 16;114(5):535-546.
- Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Aug 3;86(15):1159-66.
- Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011 Jul 1;17(13):4550-57.
- Dudley ME, Gross CA, Somerville RP, Hong Y, et al. Randomized selection design trial evaluating CD8+ enriched versus unselected tumor-infiltrating lymphocytes for adoptive cell therapy for patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):2152-59.
- Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, Knutson KL, et al. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol*. 2018 Mar 15;11(1):39,018-0582-8.
- Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2014 Apr;2(4):295-300.
- Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Mar 1;98(5):298-300.
- Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 1;33(25):2780-88.
- Ricca JM, Oseledchik A, Walther T, Liu C, Mangarin L, et al. Pre-existing Immunity to Oncolytic Virus Potentiates Its Immunotherapeutic Efficacy. *Mol Ther*. 2018 Jan 31.
- Havunen R, Siurala M, Sorsa S, Gronberg-Vaha-Koskela S, et al. Oncolytic Adenoviruses Armed with Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-2 Enable Successful Adoptive Cell Therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016 Dec 31;4:77-86.
- Cervera-Carrascon V, Siurala M, Santos JM, Havunen R, et al. TNFα and IL-2 armed adenoviruses enable complete responses by anti-PD-1 checkpoint blockade. *Oncoimmunology*. 2018 Apr 9;7(5):e1412902.
- Watanabe K, Luo Y, Da T, Guedan S, et al. Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses. *JCI Insight*. 2018 Apr 5;3(7):10.1172/jci.insight.99573. eCollection 2018 Apr 5.

Summary

Immune therapy of cancer – an expanding field

The goal of cancer immunotherapy is to induce immunological reactions against tumours or to stimulate tumours with immune suppression. Immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD-1 and anti-CTLA-4, inhibit immune suppression by preventing inactivation of T-cells. Despite encouraging preclinical results, not all patients benefit from the checkpoint inhibitors. If the patient lacks functional anti-tumour T cells the T cells cannot be activated by checkpoint inhibitors but adoptive T-cell therapy or oncolytic viruses can be of benefit. Oncolytic viruses can work synergistically with T-cell therapy by inducing immunological effects and at the same time amplifying the effect of other immune therapeutic substances.